

Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel

Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann

Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. S. Scheidegger

Veränderungen des Centralnervensystems bei der Thalliumvergiftung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Eugen Lämpi

von Gränichen (Aargau)

Zürich 1949

Buchdruckerei Fluntern
Plattenstrasse 27



sich genommen hat. Am folgenden Tag tritt eine starke Dyspnoe ein und er muss in einem bedrohlichen Zustande in die Medizinische Klinik des Bürgerspitals (Prof. Staub) eingewiesen werden.

Beim Eintritt in die Klinik ist das Sensorium frei. Es fällt eine starke Cyanose der Haut der gesamten Körperoberfläche auf neben einer aktiven motorischen Erregung. Die Kontrolle der Lunge ergibt keinen abnormen Befund. Das Herz zeigt auskultatorisch und perkussorisch keine schweren Veränderungen. Auffallend ist nur eine dauernde Arrhythmie. Der Blutdruck beträgt 160/60 mm Hg. Auch die Kontrolle des Verdauungstraktes lässt keinen abnormen Befund erheben. Die Motilität der Skelettmuskulatur erweist sich als vollständig ungestört. Bei der Kontrolle der Augen liegt ein starker Einstellnystagmus nach beiden Seiten vor. Die Pupillenreaktionen sind prompt. Die Sensibilität weist deutliche Aenderungen auf. An Kopf, Händen und an den unteren Extremitäten sind Parästhesien festzustellen. Die Mundhöhle ist völlig anästhetisch. Die Prüfung der Reflexe ergibt eine Hyperreflexie und Verbreiterung der reflexogenen Zonen an den unteren Extremitäten. Ein Würgregreflex fehlt völlig. Am 3. Tag entwickelt sich langsam eine bulbäre Paralyse mit Schlucklähmung, Artikulationsstörungen und Ptose beider Augenlider. Die Reflexe erweisen sich nicht mehr als gesteigert, sie sind jetzt nur schwer mehr auszulösen. Die Achillessehnenreflexe fehlen sogar gänzlich. In tiefer Somnolenz und völliger Areflexie tritt der Exitus letalis ein unter den Zeichen der Bulbärparalyse.

Bei der 21 Stunden nach dem Tode vorgenommenen Autopsie (S. N. 365/45, Obduzent Prof. Werthemann) fand sich in fast sämtlichen Organen eine schwere allgemeine Stauung. In den Lungen, im Magendarm-Traktus und in den grossen parenchymatösen Organen war der Blutgehalt stark erhöht, die Konsistenz der parenchymatösen Organe stark herabgesetzt. In den Lungen konnte ein starkes Oedem nachgewiesen werden.

Es sollen hier hauptsächlich die *Umänderungen des Zentralnervensystems* hervorgehoben werden. Das Rückenmark zeigte eine makroskopisch deutlich erkennbare Injektion der Gefässe und der Leptomeninx. Auch im Gross- und Kleinhirn fand sich eine starke Durchblutung mit vermehrtem Oedem. Die Konsistenz

des Gehirns war leicht vermindert. Die Grosshirnrinde erschien blass, vor allem in der Parietal- und Frontalregion. Die Stammganglienkerne waren nur wenig durchblutet. Im Kleinhirn fanden sich teilweise vereinzelte Blutpunkte.

Bei der mikroskopischen Kontrolle des Zentralorganes liessen sich im Gross- und Kleinhirn, im Rückenmark und auch in den peripherischen Nerven eigenartige Reaktionen und Veränderungen feststellen.

Histologischer Befund: In der Cortex des Grosshirnes ist die Durchblutung eine starke. Es sind vereinzelt Umänderungen degenerativer Art an Ganglienzellen feststellbar. Neben einer ischaemischen Erkrankung sind Kernveränderungen vorhanden. In den mittleren Cortexschichten sind selten frische Zelluntergänge erkennbar. Die Leptomeninx erscheint allgemein verbreitert und ist flüssigkeitsreich. Im Verlauf von Gefässen sind leichte Ansammlungen haematogener Entzündungszellen zu sehen. Es ist in diesem Bereich eine eigenartige färberische Reaktion feststellbar. Es kommt zur Metachromasie. Zum Unterschied des übrigen Gewebes, das sich im Nissl-Präparat mit Cresylviolett blau anfärbt, zeigt die Gefässumgebung einen roten Farbton. Im Marklager des Gross- und Kleinhirnes fällt eine starke Blutstauung in den Gefässen auf. Um einzelne Venen herum sind auch Blutaustritte nachzuweisen. In den tieferen Markschichten sind um die kleinen Gefässe herum stärkere Veränderungen vorhanden. Es kommt hier zu einer gewissen entzündlichen Reaktion mit Ansammlung haematogener Entzündungszellen. Neben Rundzellen sind manchmal auch umgeänderte, sogenannte maulbeerförmige Plasmazellen zu finden.

Die Gefässwand ist allgemein wenig strukturiert. Sie zeigt mehrfach eine eigentümliche, homogene rötliche Färbung mit Verquellung der Schichten. Kleinere Gefässe wie die Praekapillaren sind zum Teil besonders stark verändert. Es sind dieselben sehr weit und zeigen Strukturumänderungen des Aufbaues. Die Endothelzellen sind nicht selten blasig abgehoben. In diesem Bereich kommt es zu Austritten haematogener Entzündungszellen, nicht aber zu einer wesentlichen Gliaproliferation. In Gefässen mit noch erhaltenen elastischen Strukturen zeigen die Fasern eigenartige Unterbrüche und Aufsplitterungen. Um solche Ge-

fässe herum finden sich nicht selten Lichtungsherde. Es sind hier vereinzelt auch untergegangene Gliazellen festzustellen. In den basalen Kernen ist dieser Gefässprozess in noch ausgesprochenerem Masse vorhanden. Er betrifft hier hauptsächlich das Gebiet des Putamens und vor allem das Pallidum. Die Umänderung im Aufbau der Gefässwandung ist deutlich. Es sind hier auch Zeichen einer gesteigerten Gefässwanddurchlässigkeit vorhanden mit Austritt von Blutflüssigkeit und Blutkörperchen. Leichte symptomatische Entzündungsprozesse sind auch da zu finden. Eher die kleineren Gefässe, weniger die grossen Gefässäste sind so umgeändert. Entlang solcher Gefässe kann man eine Metachromasie der Gefässwandung und des umliegenden Gewebes feststellen. Bei Lipoidfärbung zeigen die Wandzellen solcher Gefässe, mehrfach auch die veränderten Ganglienzellen, Lipoid-einlagerungen. Bei der Markscheidendarstellung lassen sich um die Gefässe herum nur kleine und frische Markfaserndegenerationen erkennen, nirgends grössere Entmarkungsprozesse. Im Rückenmark scheint diese Gefässumänderung viel weniger ausgeprägt. Sie scheint im Grosshirn auch intensiver wie im Kleinhirn. In der weissen Substanz des Rückenmarkes sind die oben erwähnten Verquellungen der Gefässwand jedoch gut erkennbar, gleichfalls mit leichter entzündlicher Reaktion und vermehrter Exsudation in der Umgebung. Die peripherischen Nerven zeigen leichte, frische Degenerationen, teilweise Verfettung einzelner, in Degeneration begriffener Fasern. Daneben besteht ein leichter, entzündlicher Reizzustand.

Die histologische Untersuchung der eigenen Beobachtung zeigt neben den früher schon mehrfach beschriebenen degenerativen Umänderungen peripherischer Nerven und von Ganglienzellen eine Stauungshyperaemie mit kleinen, perivenösen Blutungen, vor allem des Marklagers. Wesentlich erscheint die Strukturumänderung im Aufbau der Gefässwandung mit Verquellung der Wandelemente und stark verminderter Strukturierung, Störungen im elastischen Gefüge und vermehrte Einlagerung von Lipoidsubstanzen. Als Zeichen einer grösseren Durchlässigkeit der Gefässwände finden sich Austritte von Blutflüssigkeit und Blutzellen. Färberisch äussert sich dieser Prozess durch eine Metachromasie der Gefässwand

und des umliegenden Gewebes. Die perivaskulären, entzündlichen Infiltrate sind schon verschiedentlich beobachtet worden durch *Schneider*, *Scharrer* sowie *Zollinger*, *Moeschlin* und *Lüthy* und stellen wohl den Ausdruck einer symptomatischen Entzündung dar. Eine Proliferation der Glia, wie sie von *Schneider* als hyperplastische Gliose bezeichnet wurde, oder wie sie *Cortella* und *Scharrer* angegeben haben, konnten wir nicht finden. Möglicherweise hängt das mit zeitlichen Momenten zusammen. Der Patient in der eigenen Beobachtung starb bereits 3 Tage nach der Gifteinnahme. In den Tierversuchen von *Schneider* und von *Cortella* konnten die Tiere jedoch einige Wochen am Leben erhalten werden. In dem Vergiftungsfall, den *Scharrer* beschrieb, trat der Tod sogar erst 8 Monate nach der Intoxikation ein.

Den eigenen Befunden von Gefäßveränderungen bei der Thallium-Vergiftung scheint eine besondere Bedeutung zukommen. Bei den verschiedenen Beobachtungen ist die Beschreibung und die Bewertung solcher Gefässbefunde eine unterschiedliche. Neben einer Gefässerweiterung mit Hyperaemie, vor allem der Kapillaren, wurden von *Merkel*, *Greving* und *Gagel*, *Goroney* und *Berg* keine morphologischen Veränderungen festgestellt. Andere fanden Strukturumänderungen der Gefässwände. *Schneider* hat bei Tierexperimenten eine Vermehrung der Wandzellen mit Intimaverdickung und perivaskulären Infiltraten gefunden. Ursprünglich glaubte er, dass diese Befunde eine sekundäre Reaktion auf einen primären parenchymatösen Degenerationsprozess darstellen würden. Er sprach von einer «neurotrophen Intoxikation», die das Zentralnervensystem und die peripherischen Nerven direkt schädige. Später hat er diese Ansicht verlassen und angenommen, dass die Intimaverdickung und die perivaskulären Infiltrate eine direkte Gefässschädigung des Thallium sei. *Scharrer* bemerkt bei der histologischen Untersuchung des Gehirnes bei einer menschlichen Thallium-Vergiftung u. a. eine Verdickung der Intima der Gefässe sowie perivaskuläre Infiltrate und Fettablagerungen. *Zollinger*, *Moeschlin* und *Lüthy* berichten über Vergrößerung und Vermehrung der Endothelzellen, auch über Verbreiterung und Verquellung der Grundhaut. Der Befund war vor allem an den Kapillaren der Haarbälge und der Zunge,



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544301_0169

auch in der roten Milzpulpa deutlich. Die Gehirngefässe wurden in ihren Untersuchungen nicht berücksichtigt.

Vergleichend können wir sagen, dass sich unsere eigenen Beobachtungen über Strukturumänderungen der Gehirngefässe weitgehend mit den in der Literatur angeführten Befunden decken. Doch kommen nach unseren Untersuchungen noch einige weitere Veränderungen hinzu, die bisher nicht gefunden und nicht verwertet worden sind. Bei der Pathogenese der Thallium-Vergiftung kommt ihnen aber wohl eine grosse Bedeutung zu. So konnten wir im Bereiche der grösseren Arterien nicht nur einen abnormen Aufbau der Intima mit Endothelverfettung nachweisen, sondern auch eine ungewohnte Struktur der Media. Infolge einer oedematösen Verquellung konnten die einzelnen Schichten und Fasern kaum unterschieden werden. Dadurch erschien die gesamte Gefässwand nahezu homogen.

Die Strukturumänderungen an den Gefässwänden scheint weitgehend abhängig zu sein vom normalen anatomischen Aufbau. Während bei den Arteriolen und kleinen Arterien des Cortex die Gefässerweiterung und Endothelverdickung auffallend ist, tritt bei den grossen Arterien des Grosshirnmarkes eine Verquellung der Media stark hervor und gleichzeitig scheinen die einzelnen Schichten undeutlich abgegrenzt, teilweise sind sie homogenisiert. Färberisch findet sich im Gebiet der Verquellung eine Metachromasie, die nicht nur an den Gefässen des Gehirnes, sondern auch an pialen Gefässen zu erkennen ist.

Die perivaskulären Infiltrate bestehen zu einem kleinen Teil aus histiocytären Elementen, zu einem grösseren Teil aus haematogenen Zellen, vor allem Rundzellen, neben vereinzelt Granulocyten. Dieser Austritt haematogener Wanderzellen aus der Blutbahn muss in Zusammenhang mit den Gefässalterationen gebracht werden.

Diese strukturellen Gefässabnormitäten sind nun keineswegs irgendwie charakteristisch für die Thalliumvergiftung. Sie kommen bei andern Krankheiten ebenfalls vor und gehören unseres Erachtens in das grosse Gebiet der dysorischen Gefässstörungen. Es soll deshalb hier kurz das Wesentliche der Dysorie hervorgehoben werden:

Unter «Dysorie» wird nach den Angaben von *Schürmann* und *McMahon* eine Störung der Blutgewebsschranke verstanden. Der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe vollzieht sich nicht einfach nach dem Prinzip von Diffusion und Osmose. Es findet eine strenge Selektion derjenigen Stoffe statt, die aus dem Blut in das Gewebe oder in umgekehrter Richtung übertreten können. Zwischen Blut und Gewebe besteht eine Schranke, die den geordneten und zweckmässigen Austausch von Substanzen gewährleistet, derartig, dass gewisse Stoffe zurückgehalten, andere durchgelassen werden können. Diese Funktion der strikten Substanzselektion kommt dem Endothel der Blutgefässe zu. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um eine aktive Zelltätigkeit, die mit einem Sekretionsvorgang am ehesten verglichen werden kann. Bei vollständiger Funktionstüchtigkeit dieser Schranke spricht man von «Normorie». Voraussetzung dazu ist ein absolut intaktes Endothel. Einen pathologischen Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe bezeichnet man als «Dysorie», eine vollständige Insuffizienz dieser Funktion als «Anorie». Fällt bei lädiertem Gefässendothel die Blutgewebsschranke weg, so können Plasmastoffe direkt auf das Gewebe einwirken, sogenannte «Histanaphylaxie», oder das Blut kann den Einflüssen von Seiten des Gewebes schutzlos ausgesetzt sein, sogenannte «Haemanaphylaxie». Das Blut reagiert dabei mit Gerinnung, das Gewebe zeigt zelluläre und intrazelluläre Veränderungen.

Die Art der Noxe und der Verlauf der Einwirkung können zu einer mehr akuten oder chronischen Schädigung der Gefässendothelien führen und ein verschiedenartiges histologisches Bild verursachen. Der Gefässwandinfarkt stellt den Ausdruck einer perakuten Schädigung dar. Histologisch kennzeichnet ihn eine Nekrose der Gefässwandung und als Folge eine haemorrhagische oder anaemische Organinfarzierung. Eine geringere Schädigung bedingt eine Lockerung der Intima und dadurch auch eine stärkere Durchtränkung der Grundsubstanz, manchmal mit Histio-lyse. Die elastischen Grenzmembranen verquellen, lösen sich auf, und sogar das muskuläre Parenchym der Gefässwände kann schwinden. Diesen auflösenden Vorgängen können sich proliferative und reparatorische Prozesse anschliessen. Durch derartige, regenerationsartige Erscheinungen zeichnen sich die chronischen

Formen der Dysorie aus. Histiolytische Vorgänge treten dabei stark zurück, dagegen ist eine Hyperplasie sämtlicher Wand-schichten vorherrschend. Die subendotheliale Grundsubstanz tritt infolge einer mucoiden Umwandlung deutlicher hervor. Die Elastica zeigt eine Verbreiterung mit Abspaltung elastischer Lamellen und die Muscularis scheint meistens hypertrophisch.

Die histiolytischen Prozesse neigen im Gegensatz zu den proliferativen Vorgängen stark zu Verfettung.

Versuchen wir, die in der eigenen Beobachtung einer Thallium-Vergiftung beschriebenen Umänderungen der Gefäßwandstrukturen im Hinblick auf dysorische Gefäßveränderungen zu erfassen, so haben wir in erster Linie zu entscheiden, ob es sich hier um regressive oder proliferative Prozesse handelt. Die stellenweise sehr starke Auflockerung der Intima mit der Auflösung des Endothelbelages, dann auch die Verquellung der Elastica und der Strukturverlust der Muscularis bis zur Homogenisierung der Gefäßwand weisen auf einen akuten Verlauf hin. Dass es sich tatsächlich um eine Histiolyse mit Tendenz zur Gewebsauflösung handelt, beweisen auch die Lipoideinlagerungen in der subendothelialen Grundsubstanzzone, welche für histiolytische Vorgänge typisch sind.

Das Thallium stellt ein Gefäßgift dar, welches eine Störung der Blutgewebsschranke im Sinne der Dysorie bedingt und damit in seiner toxischen Wirkungsweise eine gewisse Ähnlichkeit mit andern Schwermetallvergiftungen aufweist.

Dass sich eine Störung der Blutgewebsschranke nicht nur in einem Umbau der Gefäßwände äussert, sondern auch das Organparenchym geschädigt wird, wurde bereits erwähnt. Die Reaktionen am Gehirnparenchym vermögen einerseits eine Folge der Dysorie darzustellen, andererseits können sie aber eine direkte Schädigung des Thalliums sein. Auf die degenerativen Umwandlungen der Ganglienzellen, sowie auf die frischen Markfaserndegenerationen wurde in der histologischen Untersuchung hingewiesen. Es sind das Prozesse, die wohl kaum direkt mit der Giftwirkung zusammenhängen, sondern eher sekundär mit einer Zirkulationsstörung in Verbindung zu bringen sind. Es sei hier noch einmal hervorgehoben, dass sich in den histologischen Präparaten Gehirnbezirke mit ausgesprochener Metachromasie

finden. Diese abnorme färberische Eigenschaft ist u. a. bei entzündlich-oedematösen Prozessen des Zentralnervensystems bekannt und stellt wohl ein Zeichen einer Parenchymschädigung dar.

In der eigenen Beobachtung erfordert nun das Studium der Form, als auch das der Anordnung solcher metachromatischer Bezirke unser besonderes Interesse. Die metachromatischen Felder imponieren im Uebersichtsbild als kreisrunde Herde unterschiedlicher Grösse. Im Zentrum ist jeweils ein Gefäss mit den oben beschriebenen Umänderungen der Wandstruktur zu erkennen. Beachtet man nur diese scharf begrenzten Bezirke und die immer wiederkehrende Gefässabhängigkeit derartiger metachromatischer Felder, so erinnern sie weitgehend an das Bild der Multiplen Sklerose. Auch bei dieser Krankheit haben wir es zu tun mit scharf konturierten Entmarkungsfeldern. Dass auch da eine Gefässabhängigkeit der Herde vorliegt, ist durch das Studium der verschiedenen Skleroseformen, vor allem der konzentrischen Sklerose, erwiesen. Es besteht noch eine morphologische Aehnlichkeit zwischen den beiden Krankheitsprozessen. Bei der Multiplen Sklerose werden neben einer Erweiterung der Gefässe im Entmarkungsgebiet auch Auflockerungen der Gefässwandelemente vermerkt mit Austritt von Plasma in die Umgebung und perivaskulären Infiltraten. Einige Autoren wie *Bing* und *Schaltenbrand* glauben, derartige Beobachtungen im Sinne einer Entzündung verwerten zu können und sehen sie als Beweis für die entzündliche, infektiöse Genese der Multiplen Sklerose an. *Hallervorden* und *Spatz* haben darauf hingewiesen, dass diese abnormen Gefässbefunde mit einer dysorischen Störung in Zusammenhang gebracht werden müssen. Nach den oben angeführten Erklärungen des Wesens der Dysorie scheint diese Auffassung auf Grund morphologischer Untersuchungen tatsächlich gerechtfertigt. Wir rechnen die Multiple Sklerose zu den Entmarkungskrankheiten des Zentralnervensystems, wobei wir uns noch nicht absolut klar sind, ob sie als echte Encephalitis aufgefasst werden kann. Die Klassifizierung dieser Erkrankung ist von jeher auf grosse Schwierigkeiten gestossen. Von den vielen Versuchen, die multiple und die diffuse Sklerose in das Schema entzündlicher oder degenerativer Erkrankungen des Zentralnervensystems ein-

